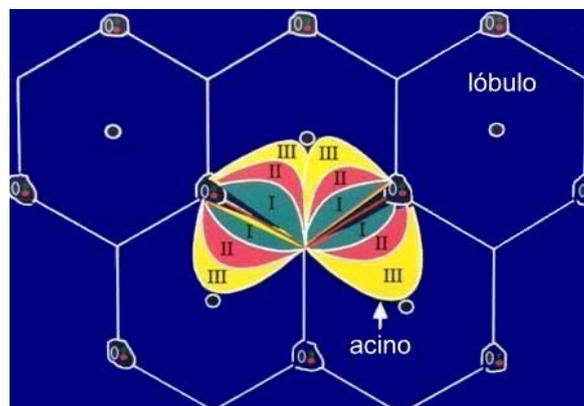


Universidad de Concepción  
Sección Patología  
Dr. Francisco Mucientes H.

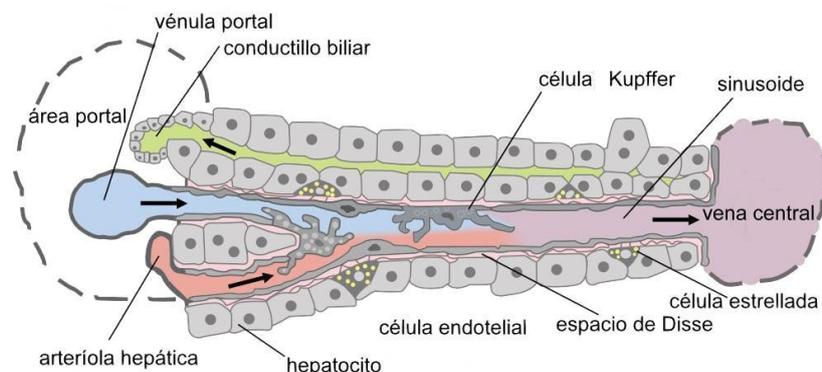
## PATOLOGIA HEPATICA

### HISTOLOGIA HEPATICA

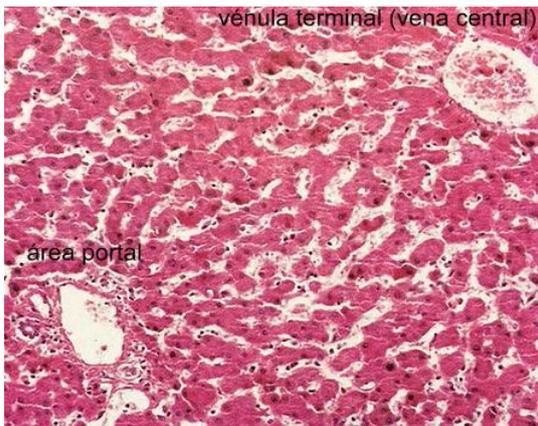
El concepto de LOBULO es histológico y corresponde a la unidad básica estructural visualizada al microscopio. El área portal debe tener dos conductos biliares interlobulares, una rama de la arteria hepática y de la porta. Estas estructuras vasculares en parte se unen y entran hacia los sinusoides. La placa basal que la rodea es regular. Al centro se ve la vénula hepática terminal (vena central) que se unen para formar las venas sublobulares y luego las venas hepáticas. Los hepatocitos se disponen en placas de un hepatocito con irrigación sinusoidal y células de Kupffer. El flujo biliar es contrario al flujo sanguíneo. De los canalículos la bilis fluye a los colangiolos, luego a los conductos interlobulares y vía biliar mayor. El concepto de ACINO es funcional con centro en la zona portal. Se definen así tres zonas. La zona I periportal, sitio donde la tensión de oxígeno es mayor. La zona III o perivenular, sitio donde la tensión de oxígeno es menor. La zona II o media. La importancia de este concepto es que hay zonas de hipoxia relativa como las mencionadas, zonas de función enzimática específica y zonas de daño hepatotrópico específico. Los hepatocitos son las células funcionales y forman el 80% del hígado. Los colangiocitos son las células epiteliales que revisten los conductos hepáticos. Las células estrelladas son células mesenquimáticas en el espacio de Disse. Las células de Kupffer son macrófagos hepáticos de los sinusoides.



*Esquema de concepto de Lóbulo y Acino*



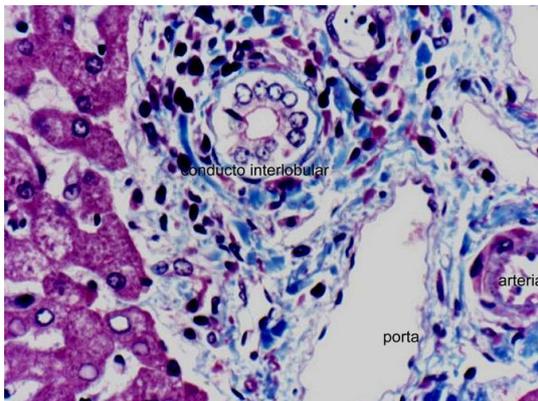
*Esquema de Histoarquitectura Hepática*



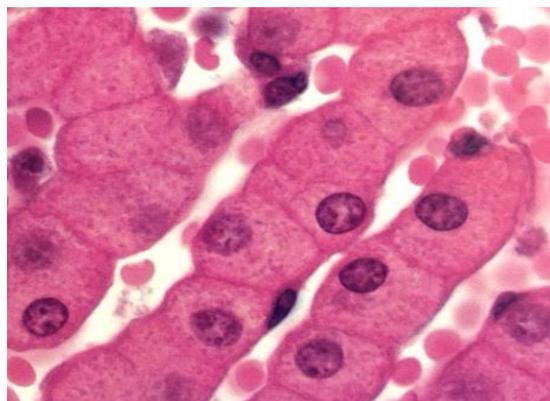
*Lóbulo hepático (bajo aumento)*



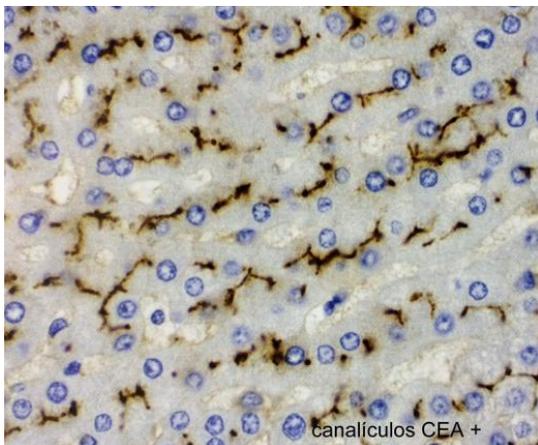
*Area portal*



*Area portal (tinción tricrómico)*



*Placas de hepatocitos*



La correlación clínico patológica es muy importante para entender las enfermedades hepáticas especialmente las inflamatorias. La observación cuidadosa del tejido de la biopsia permitirá hacer un diagnóstico diferencial, posteriormente se debe incorporar la información clínica y de laboratorio, lo que permitirá hacer el diagnóstico correcto.

### INFARTO HEPATICO

El hígado tiene una circulación de 1.500 ml x minuto. 600 ml aportados por la arteria hepática y 900 ml por la vena porta. El 50-60% del oxígeno es portal ya que esta vena tiene una alta tensión de oxígeno y baja presión. La arteria muestra presión y saturación de oxígeno de tipo sistémica. Es posible ligar la arteria y todavía tener suficiente oxígeno portal. Como la zona III o centrilobular es la zona de hipoxia relativa, esta zona es la primera que resulta afectada por la hipoxemia produciendo necrosis zonal III. Para producir infarto hepático se requiere de una

baja de oxígeno en ambas circulaciones, lo que suele ocurrir cuando se asocian la trombosis de la porta y un shock con baja saturación de oxígeno arterial. El aspecto microscópico del infarto consiste en necrosis hepatocelular con acidofilia y picnosis nuclear de los hepatocitos.

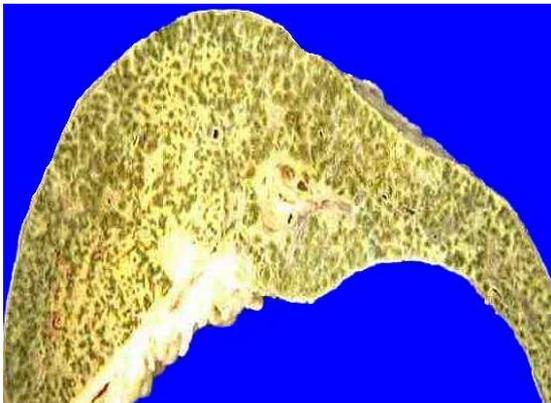
### ALTERACIONES DUCTALES

Se acepta como normal dos conductos biliares por área portal. Para hablar de disminución de estos conductos debe faltar uno y el otro estar dañado. El término de ductopenia debe usarse para la disminución de los conductos biliares interlobulares. Las reacciones ductulares indican un aumento de los conductos en la periferia de los tractos portales asociado edema, neutrófilos y fibrosis. La forma Típica es cuando los conductos están bien formados y confinados a la zona portal como se ve en la obstrucción biliar aguda extrahepática.

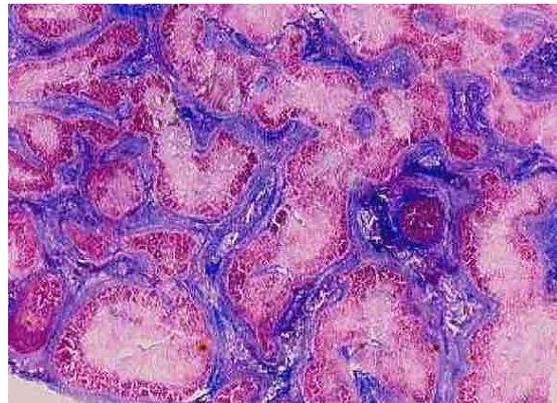
En la forma atípica los conductos reduplicados forman plexos que se extienden a la zona periportal. Es la clásica respuesta a la obstrucción crónica incompleta a lo que se agrega fibrosis periductal concéntrica. Esto se produce porque del compartimiento de células progenitoras u ovals, diferencian células intermedias con características ductales y de hepatocitos. Las alteraciones del parénquima incluyen colestasia, tapones e infartos biliares, hepatocitos balonados y con citoplasma granular debido a la bilirubina, aumento de la proteína enlazadora de cobre y cuerpos de Mallory-Denk.

### OBSTRUCCION BILIAR EXTRAHEPATICA

Litiasis, carcinoma de conductos biliares, ampulomas o carcinoma de cabeza del páncreas, compresión extrínseca por linfomas de la porta hepatis, estenosis benignas postoperatorias o colangitis esclerosante pueden obstruir la vía biliar extrahepática. En estados iniciales se produce colestasia centrilobular, edema e infiltrado inflamatorio mononuclear en áreas portales. Luego se agrega proliferación ductal con fibrosis periportal, rotura biliar con lagos de bilis y finalmente se produce cirrosis biliar secundaria micronodular. Cuando se agrega infección de la vía biliar, usualmente asociada a cálculo, se produce Colangitis Supurada con marcado infiltrado de polimorfos dentro y periductal y a veces múltiples abscesos en relación al árbol biliar



Macro hígado con cirrosis biliar secundaria



Micro nódulos cirróticos (rojo) y fibrosis (azul)

### COLANGITIS BILIAR PRIMARIA (PBC)

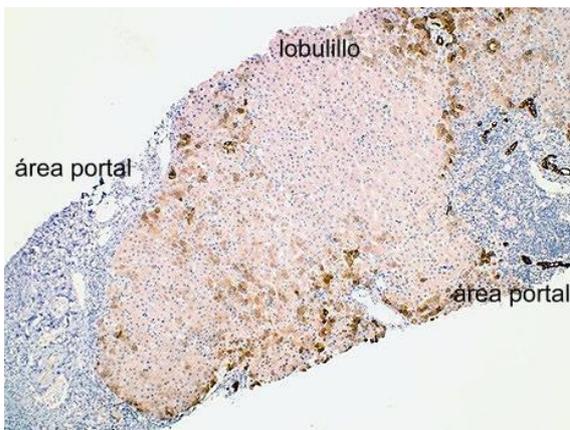
Se mantiene la sigla en inglés pero se cambia el nombre de cirrosis por colangitis. Es un modelo de enfermedad autoinmune. Afecta a mujeres de edad media, con anticuerpos anti mitocondriales (AMA) elevados en la mayoría de los casos y destrucción progresiva de los conductos biliares intrahepáticos pequeños. El índice de progresión es variable pero sin tratamiento progresa a cirrosis biliar, hipertensión portal y enfermedad hepática terminal. La biopsia hepática se hace con menos frecuencia ya que el diagnóstico requiere dos de los siguientes criterios: enzimas hepáticas de patrón colestásico ( $ALP \gg ALT/AST$ ); anticuerpos antimitocondriales (95% de los pacientes tienen +AMA); histología hepática consistente.

Usualmente se realiza biopsia hepática para tener histología consistente con PBC especialmente en casos de AMA negativo; establecer si hay hepatitis de interfase por posible sobreposición con hepatitis autoinmune; establecer si hay progresión de la enfermedad y evaluar terapia adicional y tener algunos criterios pronóstico.

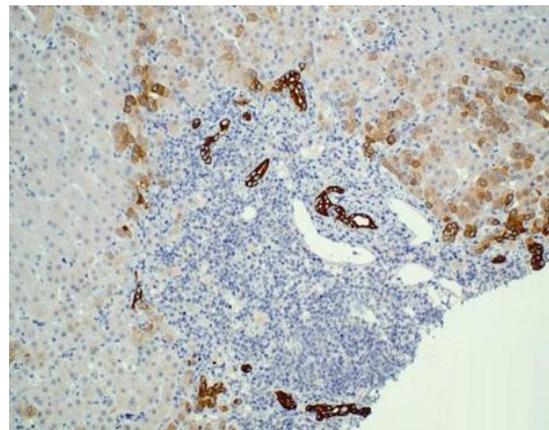
A la histología se reconocen varios sistemas de estadio. El más usado propone cuatro etapas dependiendo del compromiso y presencia de las lesiones a la histología. Estadio 1 (compromiso portal); Estadio 2 (compromiso periportal); Estadio 3 (fibrosis septal); Estadio 4 (cirrosis). Las lesiones se inician desde los canales de Hering hasta los conductos biliares pequeños. Las lesiones son segmentarias del sistema biliar y son focales en los diferentes lóbulos hepáticos. Por esta razón la biopsia pudiera no reflejar la magnitud de las lesiones histológicas. Hay necrosis del epitelio ductal con regeneración y respuesta inflamatoria con destrucción ductal. La regeneración diferencia hacia conductos irregulares plexiformes periportales ductulares que se visualizan a la tinción de queratina 7. Se pueden formar granulomas epitelioides en relación a conductos dañados. El exudado puede extenderse a la zona periportal con presencia de necrosis hepatocelular limitada, ductopenia, colestasia progresiva, fibrosis, formación de septos portoportales y cirrosis.

La mayor parte de los pacientes muestra progresión a la histología, una minoría permanece estable y solo un 2% puede regresar. El diagnóstico diferencial depende de la etapa de progresión. En etapa inicial la Hepatitis Crónica C puede mostrar daño ductal. En etapa tardía con ductopenia hay varias entidades ductopénicas diferentes que deben ser consideradas.

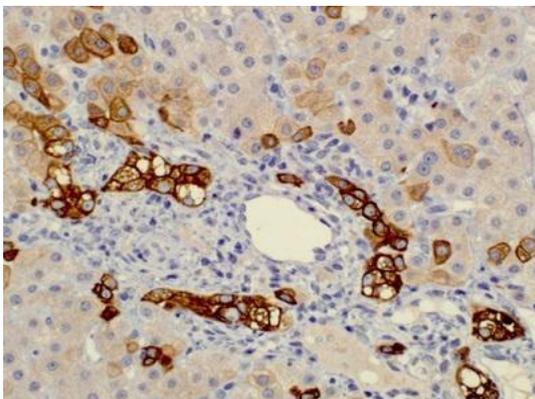
Se ha propuesto el término de Colangitis Autoinmune o colangiopatía autoinmune cuando el cuadro clínico y de laboratorio es muy similar a PBC pero los anticuerpos AMA son negativos.



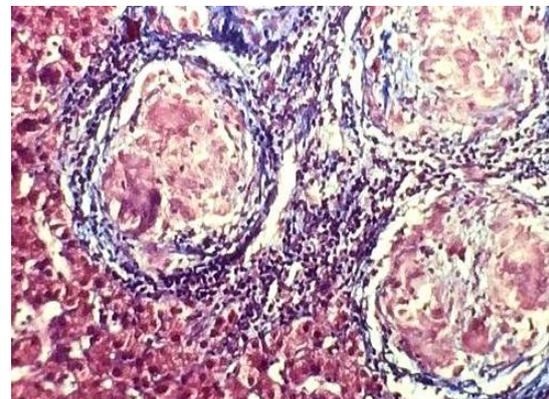
*Daño centrado en zonas portales*



*Inflamación portal y conductos interlobulares dañados*



*Reduplicación ductular (tinción Queratina 7)*



*Granulomas en área portal (tinción tricrómico)*

## COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

Frecuente en hombres bajo los 40 años, asociada a colitis ulcerosa. La causa es desconocida. Compromete los conductos biliares extrahepáticos e intrahepáticos mayores, los que raramente se ven en la biopsia por punción. Hay estenosis y dilataciones de la vía biliar. Puede existir compromiso de conductos biliares menores. Lo que se observa con frecuencia son los efectos obstructivos sobre el parénquima. Se produce exudado de mononucleares periductal y fibrosis laminar densa y pérdida de los conductos biliares. Se debe establecer claramente el estado de la vía biliar principal la que revela dilataciones, estenosis e irregularidades en el espesor de la pared. Puede asociarse a colangiocarcinoma.

## COLANGITIS ESCLEROSANTE ASOCIADA A IgG4

Se trata de un síndrome clínico multiorgánico. Produce alteraciones a lo largo del sistema biliar. A la histología se ve fibrosis, flebitis obliterante e infiltrado intenso plasmocelular > de 10x campo mayor e inmunotinción para IgG4/IgG con radio > 40%.

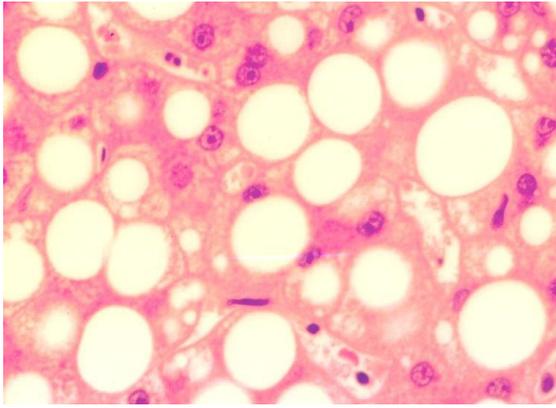
## ESTEATOSIS HEPATICA y ESTEATOSIS HEPATICA NO ALCOHOLICA (NAFLD)

Es la enfermedad hepática más común en el mundo entero. Afecta de 10-24% de la población y es la causa más frecuente de alteración de las pruebas hepáticas. Hay argumentos a favor y en contra de realizar la biopsia hepática. Entre los pro consideran que la biopsia predice el pronóstico; que hay pobre correlación entre la clínica, los test de laboratorio y la histología; y bajo valor predictivo del estudio no invasivo; descartar otra enfermedad hepática como hepatitis o hemocromatosis; establecer si hay esteatohepatitis; y estimar el grado de fibrosis.

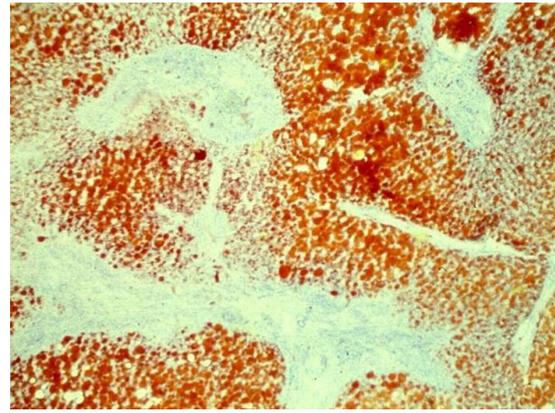
Esteatohepatitis No Alcohólica (NAFLD) se refiere a que el mismo cuadro histológico puede ser observado en individuos no alcohólicos. Hay que usar el término sólo después de haber excluido el alcohol. Entre las causas se encuentran la obesidad mórbida, diabetes mellitus tipo II, bypass yeyunoileal, reducción quirúrgica gástrica, drogas, nutrición parenteral total, lipodistrofia, etc. La patogénesis involucra principalmente a radicales libres por oxidación y también a endotoxinas. El pronóstico es bueno cuando no hay necroinflamación. También puede llevar a fibrosis y cirrosis.

La esteatosis o hígado graso es la acumulación de lípidos en el citoplasma de los hepatocitos y representa una manifestación reversible de injuria celular inducida por agentes variados. Normalmente los lípidos son un 5% del peso total del hígado. El fosfolípido es el más abundante. El hígado graso puede tener un buen porcentaje de su peso en lípido lo que produce hepatomegalia de color amarillento. Al microscopio de ven hepatocitos con vacuolas citoplásmicas ópticamente vacías, ya que la grasa se disuelve en el proceso de la biopsia. Con tinción especial y contando con tejido hepático fresco se puede ver la esteatosis en color rojo.

En la forma Macrovesicular se ve una gran vacuola que rechaza el núcleo. Esta forma, cuando se acompaña de injuria celular, balonamiento, anomalías del citoesqueleto y necroinflamación se denomina esteatohepatitis. Tiene un curso benigno y reversible. Las causas son variadas como alcohol, diabetes, obesidad, caquexia, drogas, toxinas, virus C, etc. Se produce por alteraciones en la vía metabólica de los lípidos. La forma Microvesicular es grave, hay alteraciones de la beta oxidación mitocondrial de los lípidos con falla hepática. En el citoplasma hay múltiples pequeñas vacuolas dispersas sin desplazamiento nuclear y se acompaña de necrosis. Se la ve en el hígado graso del embarazo, síndrome de Reye, drogas (salicilatos, valproatos, hierro), aflatoxina, degeneración espumosa alcohólica.



*Esteatosis Hepática a vacuola grande*



*Esteatosis hepática (tinción Sudan en fresco)*

## ENFERMEDAD HEPATICA ALCOHOLICA

Es la enfermedad crónica del hígado más prevalente en el mundo. Puede progresar desde hígado graso alcohólico a esteatohepatitis alcohólica que al hacerse crónica lleva a fibrosis y cirrosis y en algunos casos a carcinoma hepatocelular. La esteatohepatitis (con o sin cirrosis) puede llevar a hepatitis alcohólica con falla hepática y alta mortalidad.

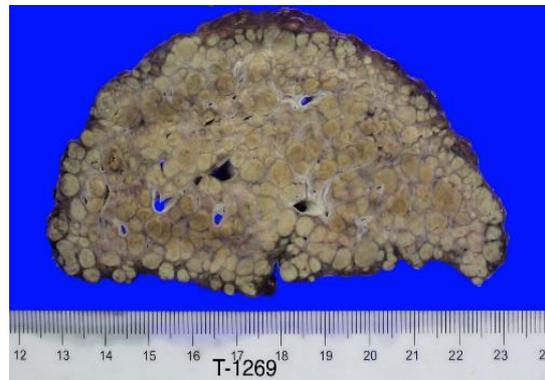
La mayoría de los individuos que consumen > 40 gr de alcohol por día desarrollan hígado graso y sólo un grupo (10%) hará enfermedad hepática más avanzada como cirrosis. La cantidad de alcohol requerida para producir enfermedad hepática crónica es variable y depende del peso, talla, sexo, raza. Factores genéticos, epigenéticos y factores no genéticos pueden explicar la considerable variación en el fenotipo de la enfermedad hepática alcohólica. La patogénesis incluye esteatosis hepática, estrés oxidativo, toxicidad mediada por acetaldehído y citoquinas, inflamación inducida por quimoquinas. El grado de hígado graso y fibrosis hepática pueden ser determinadas por ultrasonido, elastografía, MRI, medición de seromarcadores y biopsia hepática. Hay una mayor cantidad de alcohólicos infectados con virus B y C en comparación con la población general y cuya contribución al daño hepático debe ser establecida.

La abstinencia al alcohol y la intervención psicossomática es el mejor tratamiento en todos los estadios de la enfermedad hepática alcohólica. En casos de enfermedad avanzada como cirrosis o carcinoma hepatocelular puede ser necesario el trasplante hepático. Por esta razón es necesario contar con nuevas terapia para esta difundida enfermedad.

El hígado graso, la hepatitis alcohólica y la cirrosis son las tres formas más importantes de la enfermedad. Ya se han mencionado la esteatosis y la degeneración espumosa central.



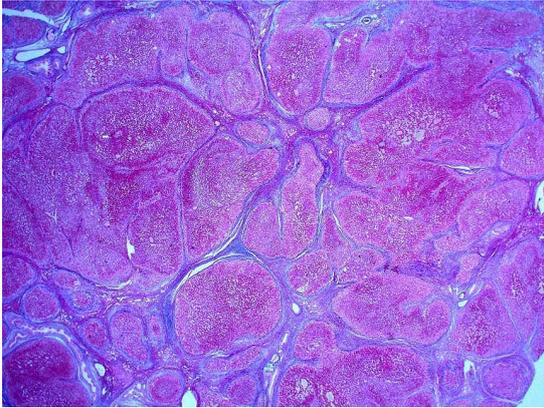
*Macro cirrosis hepática micronodular*



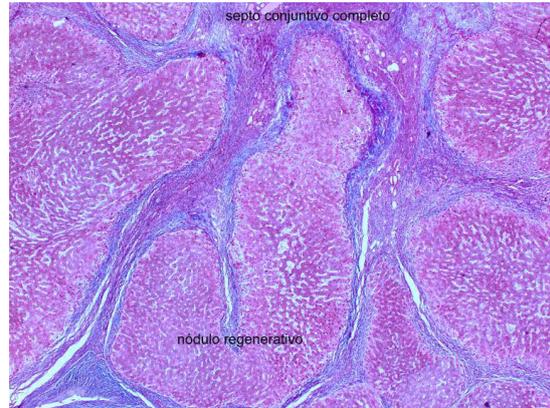
*Macro cirrosis hepática micronodular*

El predominio centrilobular del daño alcohólico produce esclerosis venular. Hay fibrosis portal y fibrosis sinusoidal que comanda septos entre la zona I (periportal) y la zona III (perivenular), produciendo fibrosis intersticial difusa y finalmente cirrosis micronodular. El daño básico de

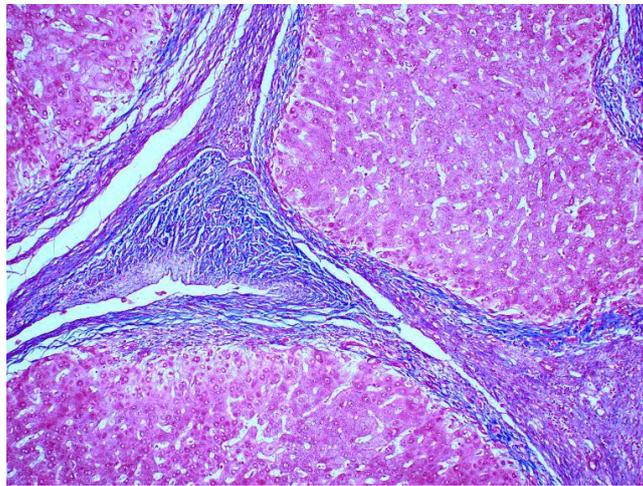
fibrogénesis alterada con depósito de colágena en todos los sectores involucra a la célula estrellada de Ito, fibroblastos y miofibroblastos.



*Cirrosis hepática (tinción tricrómico)*



*Cirrosis hepática (tinción tricrómico)*



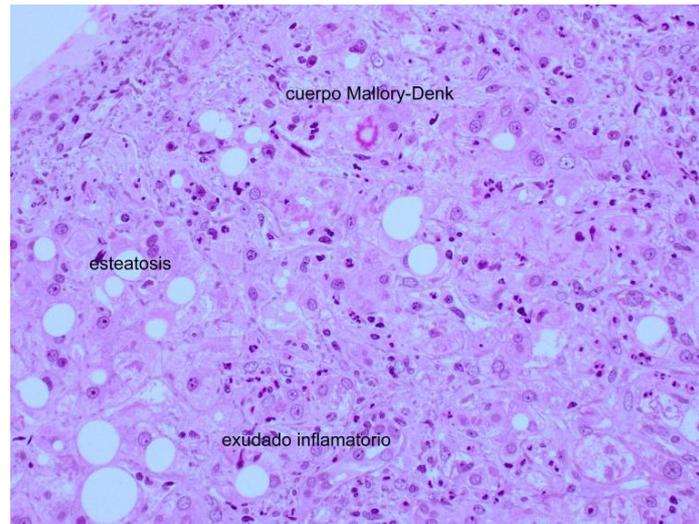
*Cirrosis hepática (tinción tricrómico)*

## HEPATITIS ALCOHOLICA

No usar el término basado en las alteraciones morfológicas solamente. Corresponde a una entidad clínico-patológica. Lo más importante para sospecharla es la elevación 3:1 de GOT GPT ya que la fiebre, leucocitosis muy alta e ictericia suelen hacer pensar en colangitis y no hay que confundir ambas entidades por el riesgo quirúrgico de estos pacientes.

Se encuentra en un 40% de los alcohólicos. Se ve compromiso de la zona III centrilobular, balonamiento, necrosis, hepatocitos con hialina de Mallory-Denk con exudado de polimorfonucleares, fibrosis sinusoidal y esclerosis de la vénula hepática terminal. Los hallazgos histológicos no se correlacionan del todo con las alteraciones clínico-bioquímicas.

Los cuerpos de Mallory-Denk no son patognomónicos de hepatitis alcohólica ya que pueden ser encontrados en la esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, colestasias de larga duración, enfermedad de Wilson, abetalipoproteinemia, carcinoma hepatocelular, asociado a drogas, etc. La célula estrellada de Ito es responsable de la fibrosis. Puede existir regresión de la fibrosis al detener el consumo alcohólico o bien progresar a cirrosis micronodular.



*Hepatitis alcohólica*

## CIRROSIS HEPATICA

Se trata de una definición por acuerdo. El proceso debe ser difuso en el hígado con existencia de nódulos regenerativos y septos fibrosos completos perinodulares. La biopsia hepática obliga a establecer el diagnóstico de cirrosis, a veces la etiología y el pronóstico del proceso. Se la debe clasificar en tres formas: micronodular (nódulos < 3 mm); macronodular (nódulos > 3 mm); y mixta. La mayor parte de las cirrosis son de este último tipo. Luego hay que establecer la actividad inflamatoria y necrosis y si no la hay se dice que la cirrosis es inactiva. Al microscopio, la vía etiopatogénica se logra determinar en un número bajo de los casos ya que no se encuentran signos que permitan diferenciar en el estado final del proceso cirrótico.

## ENFERMEDAD POR DROGA

Muchas drogas son capaces de comprometer al hígado y el listado es largo. Una historia clínica cuidadosa permite buscar drogas probables. La separación patogénica entre drogas tóxicas e idiosincráticas o por expresión histológica y bioquímica ayuda a identificar la noxa. Aunque hay formas de daño específico que permiten sugerencias, no hay que olvidar que casi cualquier daño puede ser producido por una droga en particular.

Las drogas Idiosincráticas muestran una reacción impredecible. Algunos pacientes son afectados por dosis pequeñas y otros pueden tolerar altas dosis. Se sugiere alergia a la droga por el infiltrado de eosinófilos. En este grupo también se ven drogas que actúan como haptenos y establecen una respuesta autoinmune y en este caso el infiltrado hepático es linfocítico.

Las drogas Tóxicas comprometen a cualquiera que la tome en la dosis suficiente para producir daño. El blanco es generalmente el hepatocito aunque pueden ser los conductos biliares.

La reacción a droga puede ser catalogada como hepatocelular, colestática o mixta. El daño hepatocelular puede ser leve o intenso. La eosinofilia, granulomas, cambio grado macro y microvesicular, alteraciones semejantes a hepatitis aguda o crónica y regeneraciones nodulares pueden verse en daño por droga. La colestasia suele ser canalicular y centrilobular. Algunas drogas producen alteraciones vasculares como peliosis u oclusión venosa.

## HEPATITIS AUTOINMUNE

Es considerada crónica pero no es raro que la enfermedad tenga una forma aguda. Hay dos o tres variantes. El tipo I asociado a anticuerpos anti músculo liso y antinucleares, frecuente en mujeres adolescentes. La fase aguda del tipo I muestra infiltrado portal denso rico en plasmacélulas, necrosis en sacabocado y en puente, infiltrado centrilobular linfoplasmocitario.

La gran diferencia con la hepatitis aguda viral es el infiltrado plasmocelular importante en la hepatitis autoinmune. El tipo II con anticuerpos microsomales anti riñón-hígado, es frecuente en niños. En la fase crónica la imagen histológica es de hepatitis crónica con fibrosis y necrosis en sacabocado. Las plasmacélulas tienen menos valor diagnóstico en esta fase.

## HEPATITIS VIRAL

El término de hepatitis viral se refiere usualmente a la infección por virus hepatotrópicos como: HAV, HBV, HCV, HDV, HEV. Usualmente el término no se refiere a muchos otros virus que infectan al hígado como Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus, herpes simplex y adenovirus.

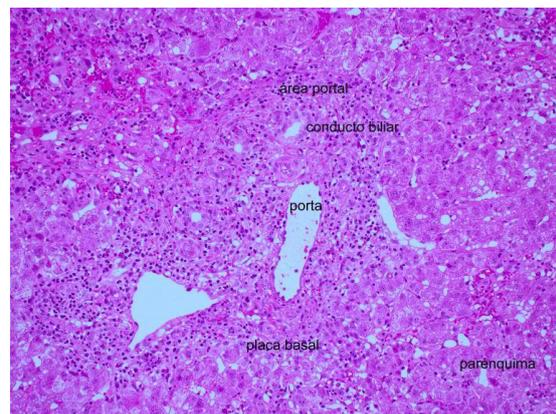
El virus A (HAV) es la causa más frecuente de hepatitis aguda. Produce hepatitis aguda autolimitada y en algunos pacientes, necrosis hepática masiva. El HAV no produce daño crónico. Virus HBV es la mayor causa de daño agudo y crónico incluyendo cirrosis viral B. El virus HEV es la mayor causa de hepatitis epidémica en países subdesarrollados. El virus HCV causa frecuentemente hepatitis crónica y cirrosis viral C. El virus HDV, es un virus RNA defectivo que en conjunto con el HBsAg produce hepatitis fulminante o aumenta la severidad de una hepatitis crónica por virus HBV. En varios de estos virus se considera a la respuesta inmune como un gran factor que explica el daño hepatocelular causado.

## HEPATITIS AGUDA VIRAL

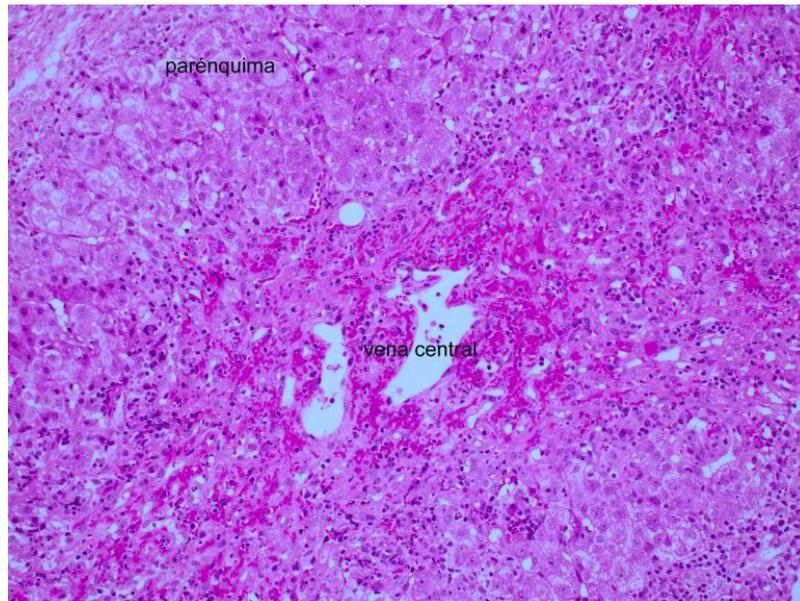
El patrón histológico en la etapa aguda es muy semejante para los diversos virus. Hay compromiso semejante de todos los lóbulos. Se producen tres hechos importantes: necrosis hepatocelular, infiltrado linfocítico portolobular y regeneración. Los hepatocitos se ven balonados, cuerpos acidófilos apoptóticos de Councilman y pérdida celular observada como áreas de colapso. Se suele observar acentuación del proceso necroinflamatorio en la zona III (centrilobular) y endoflebitis en las vénulas hepáticas terminales. A veces hay marcada colestasia. La necrosis confluyente implica necrosis de un gran número de hepatocitos y tiene valor pronóstico. Se la divide en tres grupos siendo el pronóstico consecutivamente peor. La necrosis en puente (formación de puentes necroinflamatorios porto portales o portovenulares). La necrosis submasiva (queda un remanente de hepatocitos en la zona I periportal) y la necrosis masiva (pérdida total de hepatocitos), se asocian a hepatitis fulminante.



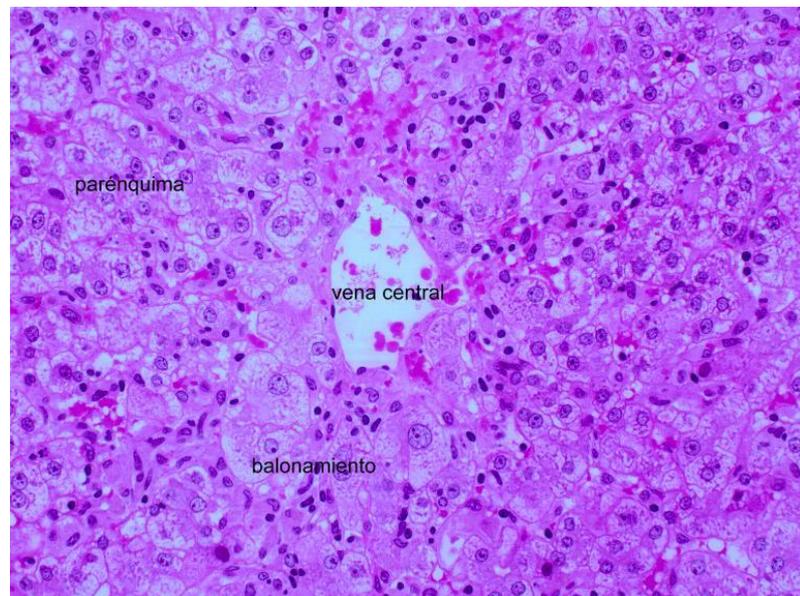
*Esquema de Hepatitis aguda*



*Tinción H&E de hepatitis aguda*



*Hepatitis Aguda*



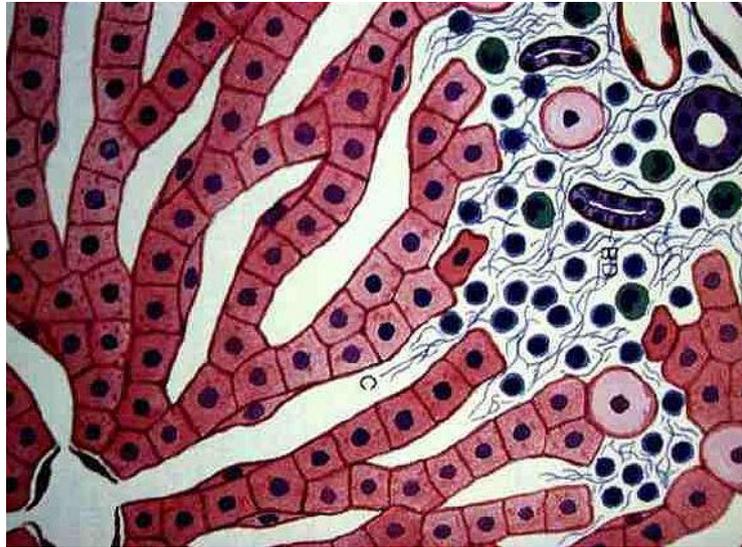
*Hepatitis aguda*

#### HEPATITIS CRONICA HBV, HCV y HDV

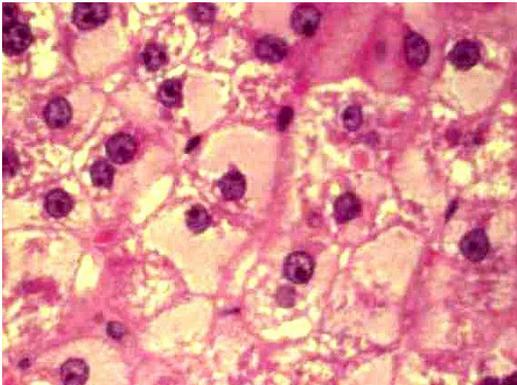
Es acuerdo convencional. Se refiere a la presencia de necrosis e inflamación hepática por más de 6 meses. Usualmente es debida a infección crónica de virus hepatotrópicos HBV, HCV, HDV, pero puede ser autoinmune o inducida por drogas. La hepatitis crónica se caracteriza por mostrar un patrón histológico irregular entre los diferentes lóbulos. Revela infiltrado linfocítico portal y lobular irregular. El avance del exudado a la zona periportal produce el cambio reconocido como necrosis en sacabocado con disrupción de la placa basal (piecemeal necrosis) y fibrosis. Las recomendaciones actuales son diagnosticar la hepatitis crónica por etiología desde el punto de vista clínico y obtener de la biopsia hepática información del grado de actividad necroinflamatoria (Gradación) y de la fibrosis (Etapificación) con un esquema que sea usado por el equipo médico y se entienda su significado.

A diferencia de la hepatitis aguda, para la hepatitis crónica es posible distinguir algunas formas por la biopsia solamente. La hepatitis crónica B tiene regeneración irregular y células en vidrio esmerilado producto del HbsAg, son de aparición tardía, se tiñen con orceína (tinción Shikata positiva) o con anticuerpo monoclonal para HBsAg. Con el mismo método se puede detectar

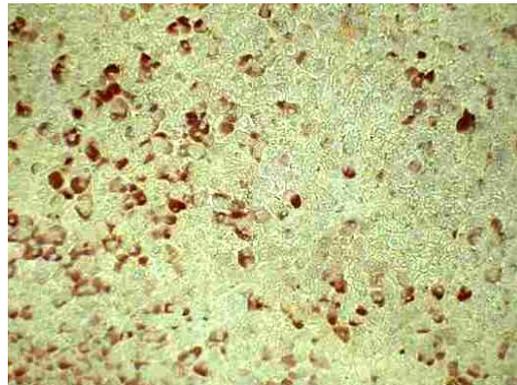
HBcAg citoplásmico, membranoso o nuclear con anticuerpos y es índice de infectividad. La hepatitis crónica C revela intenso compromiso inflamatorio linfocítico portal y a veces en relación a los conductos biliares pero sin destrucción de los mismos. También se puede detectar con anticuerpo monoclonal. La esteatosis y fibrosis sinusoidal son sugerentes de hepatitis C pero también se encuentran la enfermedad hepática alcohólica. El Agente Delta también se puede detectar con anticuerpo específico.



*Esquema de Hepatitis Crónica*



*Células en vidrio esmerilado (HBsAg)*



*Inmunotinción para HBsAg en las mismas células*

## TUMORES HEPATICOS

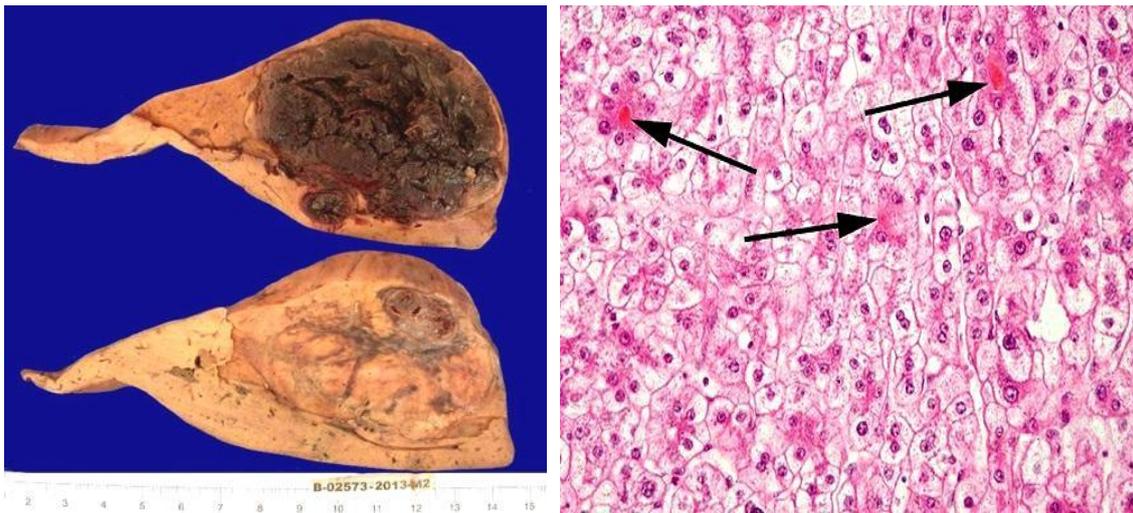
### ADENOMA HEPATOCELULAR

Clásico en hígado no cirrótico y en mujeres que usan anticonceptivos orales. . También se asocian a esteroides anabólicos androgénicos y otros fármacos. Pueden regresar al discontinuar las hormonas. También se lo observa en enfermedades por acumulación como galactosemia y tirosinemia. El tumor se puede romper y producir hemoperitoneo. A veces es hallazgo incidental.

Generalmente son únicos, pueden ser múltiples, grandes, amarillentos, con cápsula fina, con necrosis y hemorragia, a veces son gris o negro por la lipofuscina. Las trabéculas tienen dos capas de hepatocitos uniformes con revestimiento sinusoidal y peliosis. La atipia y mitosis son raras. El citoplasma es acuoso por el efecto estrogénico. A veces hay cuerpos de Mallory-Denk y bilis. También se ven vasos arteriales dilatados y venas de distribución regular. No hay tractos portales.

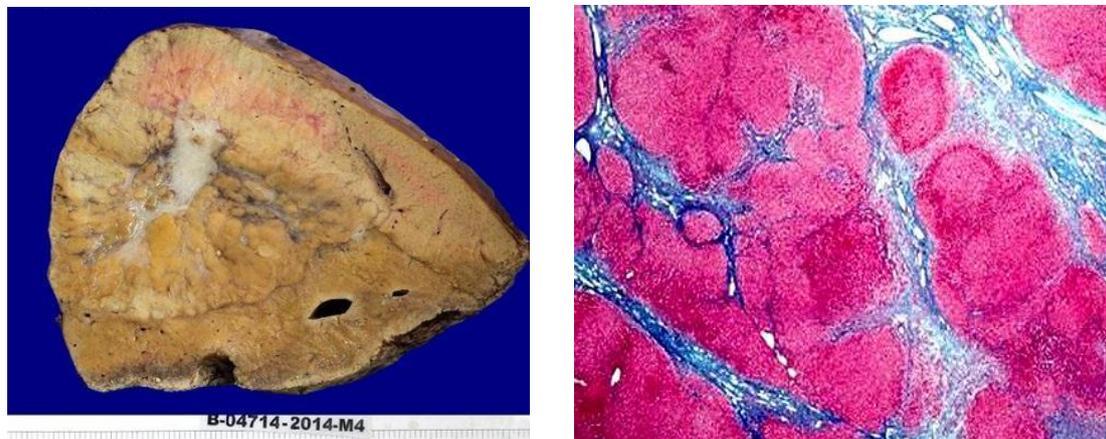
Con los avances moleculares se la propuesto una clasificación en cuatro grupos:

1. Adenoma con mutación del factor hepatocitos nuclear 1 alfa (HNF1a), 30-40% de los casos, muestran marcada esteatosis al microscopio.
2. Adenoma con mutación CTNNB1, 10-15% de los casos, se asocian a transformación maligna, género masculino, uso de andrógenos, y glicogénesis, muestran positivo para la tinción nuclear de B-catenina.
3. Adenoma llamado inflamatorio / telangiectásico, son el 40-50% de los casos, grupo más frecuente en hombres, muestran inflamación y dilatación sinuosidad con vasos irregulares, en un 10% también pueden tener mutación CTNNB1, lo que es riesgo de malignización.
4. Cuarto grupo (<10%) no clasificable.



#### HIPERPLASIA NODULAR FOCAL

Se encuentra en hígado normal, ambos sexos y todas las edades. Más frecuente en mujeres de edad media. Generalmente es asintomática. Son lesiones hiperplásicas en respuesta a una malformación arterial estrellada preexistente. Tienen curso clínico benigno. Producen nódulos solitarios en la superficie hepática. Las formas múltiples (30%) pueden estar asociadas a hemangioma hepático o hamartomas vasculares del SNC. Tamaño medio 5 cm. Bien circunscritos pero sin cápsula, pálidos, con escara estrellada central, canales vasculares y septos fibrosos. Las trabéculas tienen dos y hasta tres hepatocitos. En los septos y en la escara central hay vasos arteriales con hiperplasia fibromuscular. Además se observan conductos biliares proliferados e inflamación crónica.



## CARCINOMA HEPATOCELULAR (HCC)

Incidencia en aumento debido al aumento de la hepatitis C epidémica. Aún la incidencia es alta en zonas endémicas de hepatitis B. La mayoría ocurre sobre los 40 años y con un pique a los 70 años. El tumor puede presentarse en niños y adolescentes. La neoplasia es 2-4 veces más frecuente en hombres.

Factores asociados:

Virus hepatotrópicos: Hepatitis B se asocia a la mitad de los casos de HCC y a casi todos los casos en la niñez. La mayoría tienen cirrosis. Los portadores de HBV crónicos tienen de 5-15 veces riesgo aumentado de HCC. El DNA viral se integra tempranamente al huésped e induce inestabilidad genómica y mutagénesis en varios genes relacionados al cáncer, siendo la proteína HBx la de importancia en la expresión génica viral, replicación viral y activación de vías para la proliferación y sobre vida de los hepatocitos. La Hepatitis C tiene de 15-20 veces riesgo aumentado de HCC que la población general. La proteína core del HCV parece tener potencial oncogénico.

Hábito Alcohólico: es un riesgo reconocido aunque el mecanismo oncogénico no está establecido. Tiene efecto sinérgico con virus HBV y HCV. El riesgo en cirrosis Alcohólica es del 15%.

Hígado graso no Alcohólico tiene riesgo reconocido en aumento y se piensa que el riesgo aumentará con la epidemia mundial de NAFLD.

Uso de dióxido de Torio, la ingestión de Aflatoxina (producto metabólico del hongo *Aspergillus flavus*); uso de esteroides anabólicos androgénicos a largo plazo; el uso de anticonceptivos orales es controversial y no hay datos fidedignos para los de nueva generación en bajas dosis.

Desórdenes Metabólicos: tirosinemia tipo 1; alfa1 antitripsina; enfermedad almacenamiento de glicógeno; hemocromatosis, etc.

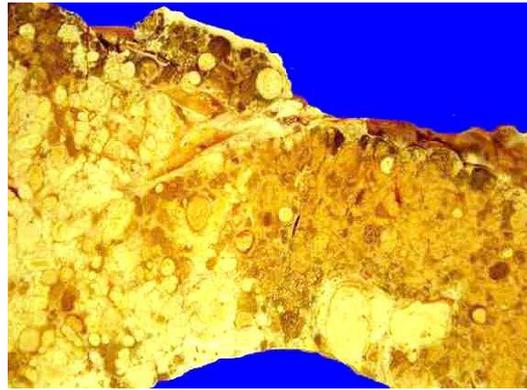
Macroscopía: El HCC pequeño mide menos de 2 cm y muestra una cápsula fina. Aquí es difícil el diagnóstico especialmente en formas bien diferenciadas. El HCC avanzado puede ser uninodular, multinodular o formas cirrotomiméticas.



Macro HCC

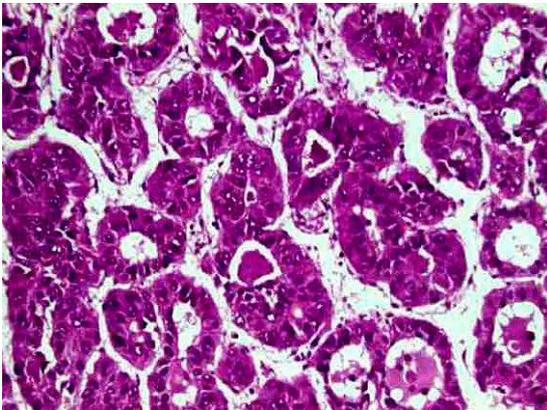


Macro HCC

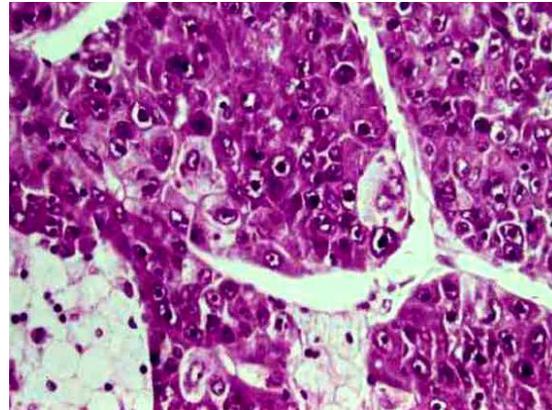


*Macro HCC*

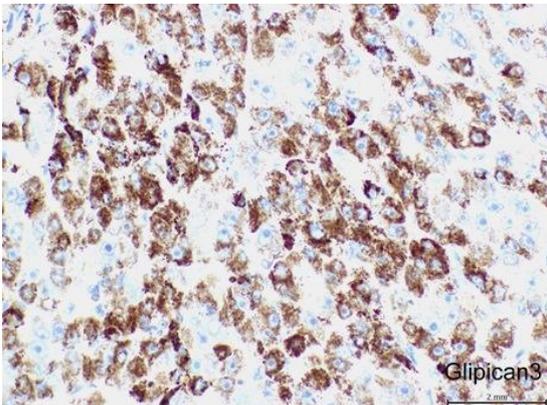
Las formas microscópicas son variadas según el grado de diferenciación donde resaltan las formas microacinar y trabecular. La neoplasia es positiva para queratinas hepáticas 8 y 18, Hepar y Glipican 3 entre otras.



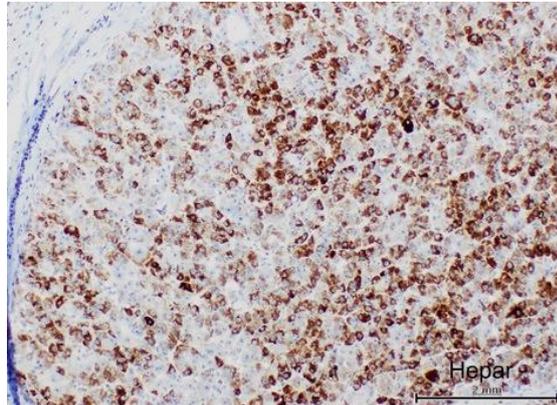
*HCC microacinar*



*HCC trabecular*



Glipican 3

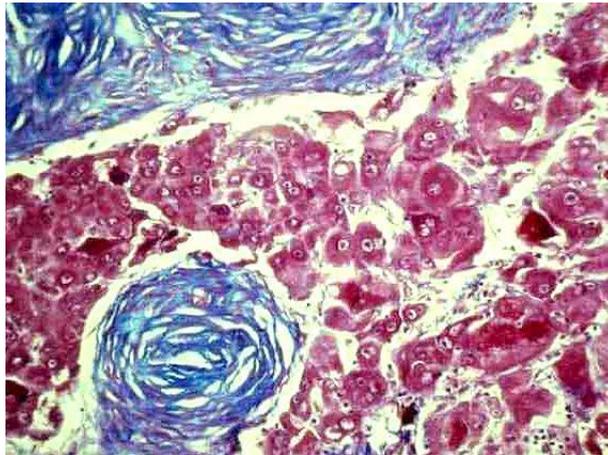


Hepar

Variantes: existen varios sub tipos que obligan a un diagnóstico diferencial más amplio como HCC de células claras; tipo esclerosante; tipo linfoepitelial; tipo fusado sarcomatoide; tipo mixto colangio/hepatocelular; y tipo fibrolamelar, que se presentará en particular.

#### Carcinoma Hepatocelular Fibrolamelar

Se ve en población joven y no asociado a cirrosis. Se asocia a mejor pronóstico pero este hecho está en discusión actual y probablemente se deba a la ausencia de cirrosis más que al tipo histológico. Muestra nidos y cordones de hepatocitos grandes poligonales de citoplasma acidófilo intenso oncócítico rico en mitocondrias, tiene inclusiones citoplásmicas, núcleo grande y núcleo prominente. Presencia de fibrosis laminar con colágena tipo I, III, y V.



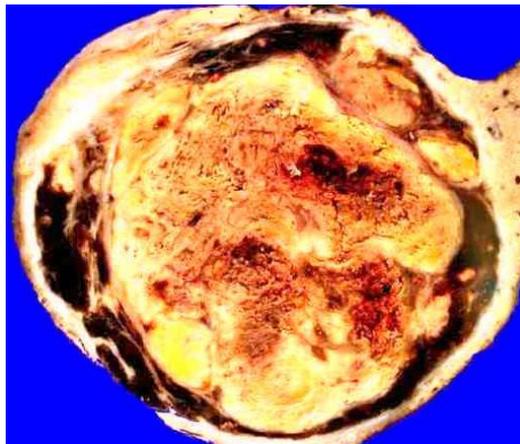
*HCC fibrosis laminar en azul y Hepatocitos tumorales en rojo*

### NODULO DISPLASICO

La mayor parte de las cirrosis son formas mixtas. En estos nódulos existen dos tipos de alteraciones celulares. El primero llamado displasia de célula grande: aumento celular global, núcleos grandes, pleomorfismo y multinucleación y es de bajo riesgo de carcinoma. El segundo tipo llamado displasia de célula pequeña: hepatocitos pequeños, citoplasma basófilo, hiper cromasia y pleomorfismo y se considera de alto riesgo de HCC. El nódulo displásico corresponde a un nódulo atípico entre nódulos cirróticos y es difícil hacer el diagnóstico diferencial con HCC bien diferenciado, para lo que hay que buscar microacinos, celularidad, atipía, basofilia citoplásmica, compromiso vascular.

### HEPATOBLASTOMA

Es el tumor maligno más frecuente en niños y la mayoría bajo los cinco años y son de mal pronóstico. La mayoría son casos esporádicos aunque hay casos asociados anomalías genitourinarias, trisomía 18; síndrome Beckwith-Wiedemann, y FAP. Corresponden con frecuencia a tumores uninodulares, amarillentos y hemorrágicos. Las formas microscópicas son variables de tipo embrional, fetal, mixto o con elementos heterólogos mesenquimáticos.



*Hepatoblastoma en niño de 3 años con extensa necrosis y hemorragia.*

### METASTASIS HEPATICA

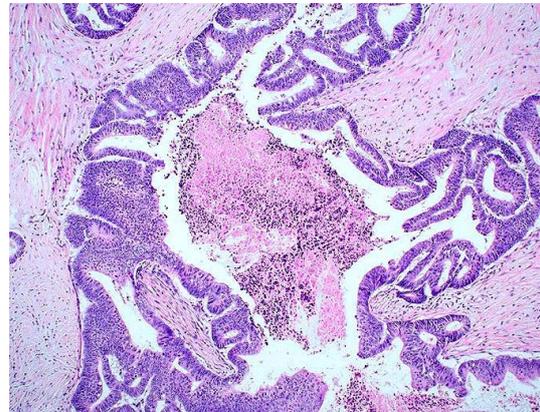
En nuestro medio, la metástasis es el tumor maligno más frecuente del total de tumores malignos hepáticos resecados. Estas cifras varían para hígado cirrótico y para diferentes continentes según la infección viral endémica, sitios donde al contrario, el carcinoma hepatocelular representa la mayor parte de los tumores malignos. En la autopsia un 40% de los fallecidos por cáncer incluyendo carcinomas, sarcomas, linfomas y otros, muestran compromiso

hepático metastásico. Carcinomas primarios vesiculares, gástricos, colónicos, mamarios y renales son frecuentes. Los especímenes más observados en nuestro medio corresponden a metástasis únicas o múltiples de adenocarcinoma del colon previamente tratados con quimioterapia y que son positivos para Queratina 20 y CDX2.

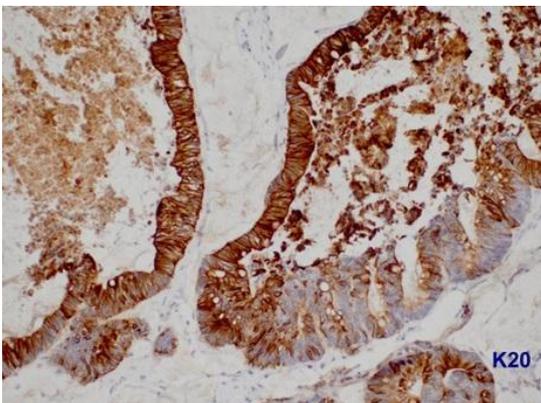


**B-05291-2015-M4**

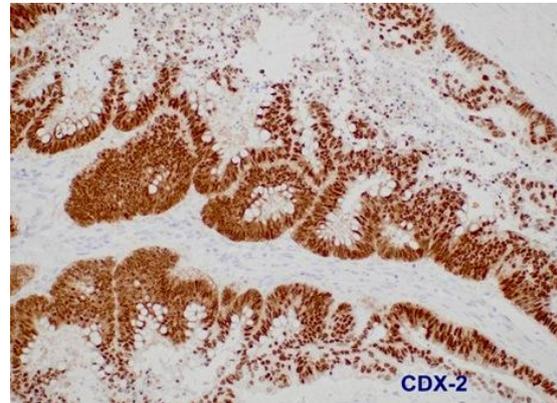
*Metástasis de adenocarcinoma del colon*



*Adenocarcinoma con necrosis sucia central*



*Inmunotinción de Queratina 20 (para colon)*



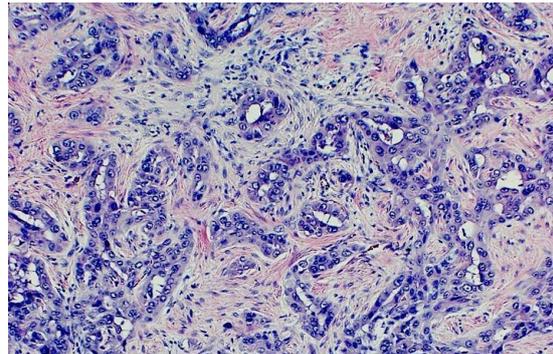
*Inmunotinción CDX2 (para colon)*

## COLANGIOCARCINOMA

Incluye tumores de cualquier parte del árbol biliar desde los conductos biliares mayores de la porta hepatis hasta los conductos interlobulares menores de los lóbulos hepáticos. Están originados en el epitelio biliar y que en la mayor parte aparece sin causas predisponentes. Algunos están asociados a malformaciones, quistes y dilataciones de la vía biliar intrahepática, hepatolitiasis, parasitosis de la vía biliar, drogas. Los carcinomas del hilio (tumor de Klatskin) se origina en la convergencia de los conductos biliares derecho e izquierdo. Estas neoplasias corresponden histológicamente a adenocarcinoma. Como la metástasis frecuentemente corresponde microscópicamente a adenocarcinoma y el colangiocarcinoma también es un adenocarcinoma, se requiere de una buena historia clínica y un panel de marcadores monoclonales para llegar al diagnóstico.



*Macro Colangiocarcinoma del hilio hepático*



*Micro de colangiocarcinoma (adenocarcinoma)*

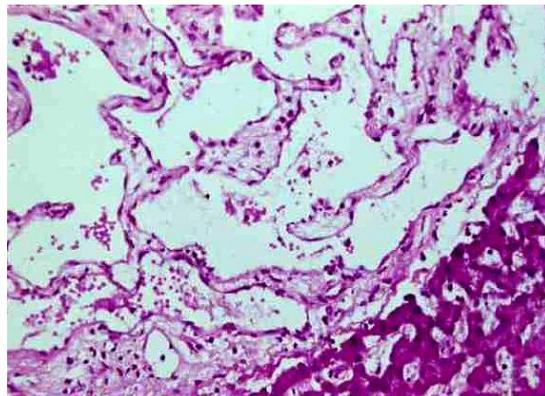
## TUMORES VASCULARES

### EL HEMANGIOMA CAVERNOSO

Tumor benigno más frecuente formado por cavidades endotelizadas llenas de sangre. Muestra áreas hemorrágicas nodulares, a veces con zonas fibrosas o calcificadas. Por su coloración y firmeza hace pensar en metástasis. Lo mismo suele ocurrir con los complejos hamartomasos ductales que se presentan como zonas blanquecinas estrelladas únicas o múltiples.



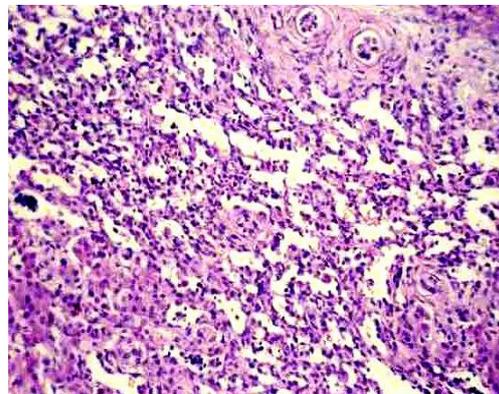
*Macro hemangioma hepático*



*Micro hemangioma con cavidades endotelizadas*

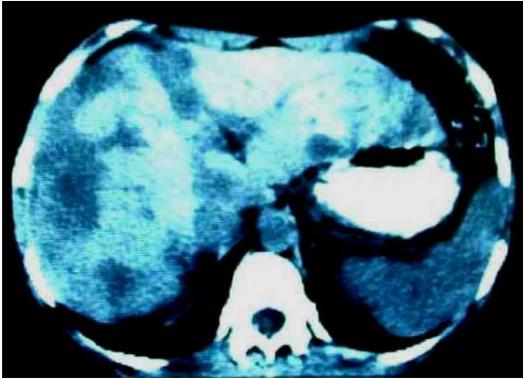
### HEMANGIOENDOTELIOMA INFANTIL

Tiene gran capilarización, celularidad y alguna atipía endotelial. Pueden ser únicos o múltiples, en este último caso con pronóstico reservado por ocupación de espacio e insuficiencia hepática, a veces hay secuestro masivo de plaquetas y rotura o hemorragia.

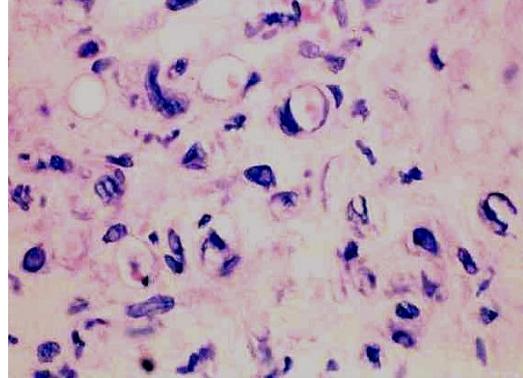


### HEMANGIOENDOTELIOMA EPITELIOIDE

Neoplasia vascular maligna de curso lento, uni o multinodular, se ve en mujeres jóvenes usuarias de ACO, con sobrevida larga y tendencia a la calcificación. Produce obliteración del sistema vascular.



*Imagen hepática con múltiples nódulos*



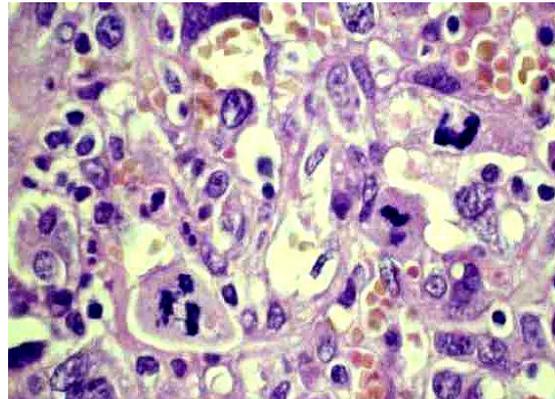
*Células endoteliales atípicas con canales vasculares*

### ANGIOSARCOMA

Es la variedad vascular agresiva e infiltrante, muestra espacios vasculares con marcada atipia endotelial, usualmente asociada a tóxicos ambientales en un 25% y de causa desconocida en el resto.



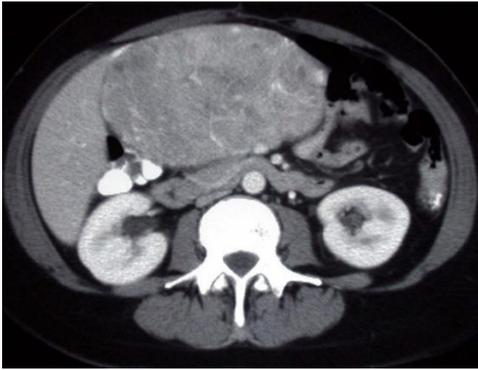
*Macro angiosarcoma*



*Angiosarcoma con intensa atipía endotelial y mitosis*

### ANGIOMIOLIPOMA

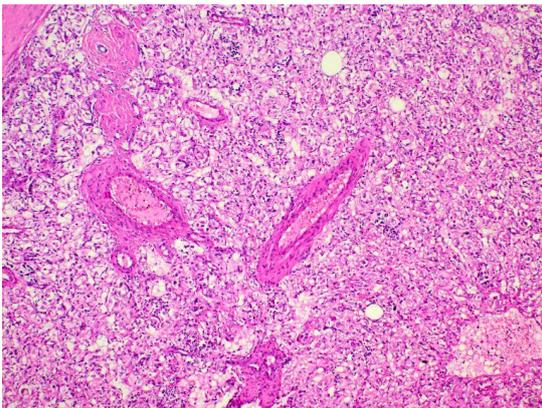
Se ve indistintamente en hombre y mujeres con una media de 50 años. Son benignos. Son tumores bien circunscritos, se ven en hígado no cirrótico, amarillentos blanquecinos o grisáceos, a veces con necrosis y hemorragia. Está formado por tejido adiposo maduro, vasos capilares finos y células musculares lisas. Son positivos para marcador HMB-45 y por esta razón no hay que confundirlos con melanoma. Cuando son trabeculados y epitelioides no hay que confundirlos con HCC.



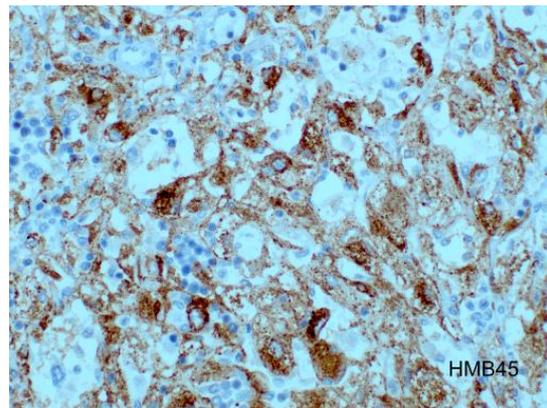
*Vista radiológica*



*Vista macro*



*Vasos sanguíneos y células de AML*



*Inmunotinción de HMB45 en AML*

FIN

Muchas Gracias